

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-52882

(43)公開日 平成9年(1997)2月25日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 263/32			C 07 D 263/32	
A 61 K 31/42	AAG		A 61 K 31/42	AAG
	AAH			AAH
	ABE			ABE
	AED			AED

審査請求 有 請求項の数21 FD (全24頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平7-326571
(22)出願日	平成7年(1995)11月20日
(31)優先権主張番号	特願平6-335838
(32)優先日	平6(1994)12月20日
(33)優先権主張国	日本 (JP)
(31)優先権主張番号	特願平7-93099
(32)優先日	平7(1995)3月27日
(33)優先権主張国	日本 (JP)
(31)優先権主張番号	特願平7-164656
(32)優先日	平7(1995)6月6日
(33)優先権主張国	日本 (JP)

(71)出願人	000004569 日本たばこ産業株式会社 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号
(72)発明者	春田 純一 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
(72)発明者	橋本 宏正 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
(72)発明者	松下 瞳佳 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
(74)代理人	弁理士 大東 輝雄

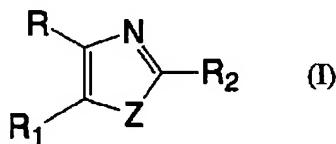
(54)【発明の名称】 オキサゾール系複素環式芳香族化合物

(57)【要約】

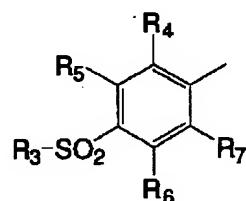
【課題】 解熱・鎮痛作用及び抗炎症作用、特にシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) を選択的に阻害する作用を有し、消化管障害等の副作用の少ない抗炎症剤等として有用なオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩を提供する。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】

[式中、Zは酸素原子であり、R又はR₁の一方は

【化2】

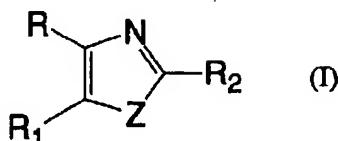


（式中、R₃はアルキル基、アミノ基又はアルキルアミノ基であり、R₄、R₅、R₆及びR₇はのうち少なくとも一つはハロゲン原子又は低級アルキル基であり、残りは水素原子又はハロゲン原子であり、他方が置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよいフェニル基であり、R₂は低級アルキル基である】で表わされるオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

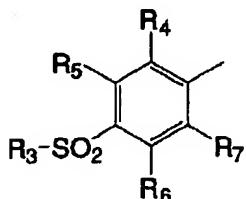
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

【化1】

[式中、Zは酸素原子であり、R又はR₁の一方は

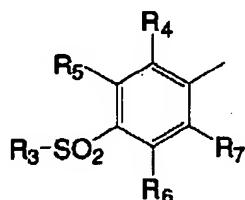
【化2】



(式中、R₃は低級アルキル基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基であり、R₄、R₅、R₆又はR₇は同一又はそれぞれ異なつてよく水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、水酸基又はアミノ基である。但し、R₄、R₅、R₆又はR₇の少なくとも1つは水素原子ではない)で表わされる基であり、他方が置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよいアリール基であり、R₂は低級アルキル基又はハロゲン化低級アルキル基である]で表わされるオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項2】 R₁が

【化3】



であり、かつR₃が低級アルキル基又はアミノ基であり、R₄、R₅、R₆及びR₇のうち少なくとも一つがハロゲン原子又は低級アルキル基であり、残りが水素原子又はハロゲン原子である請求項1記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項3】 R₃がメチル基又はアミノ基であり、R₅がフッ素原子であり、R₆が水素原子又はフッ素原子であり、R₄、R₇がともに水素原子であり、R₂がメチル基である請求項2記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項4】 置換されてもよいシクロアルキル基におけるシクロアルキル基が炭素原子数5乃至7個のシクロアルキル基であり、置換されてもよい複素環基における複素環基がチエニル基、フリル基、ピロリル基、モルホリノ基、ピペラジニル基又はピペリジル基であり、置換

されてもよいアリール基におけるアリール基がフェニル基、ナフチル基又はビフェニル基である請求項3記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項5】 R₃がアミノ基である請求項4記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

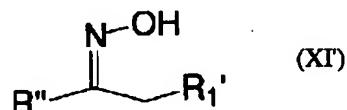
【請求項6】 Rが置換されてもよい炭素原子数5乃至7個のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいチエニル基である請求項4記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項7】 Rがシクロヘキシル基又は4-フルオロフェニル基であり、R₁が4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル基、4-アミノスルホニル-3, 5-ジフルオロフェニル基、3-フルオロ-4-メチルスルホニルフェニル基又は3, 5-ジフルオロ-4-メチルスルホニルフェニル基である請求項6記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項8】 4-シクロヘキシル-5-(3-フルオロ-4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチルオキサゾール；5-(4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル)-4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール；5-(4-アミノスルホニル-3, 5-ジフルオロフェニル)-4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール；4-シクロヘキシル-5-(3, 5-ジフルオロ-4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチルオキサゾール；5-(4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾールからなる群から選ばれる請求項1記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

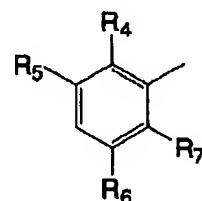
【請求項9】 下記一般式(XI')

【化4】



[式中、R1'は

【化5】



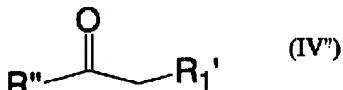
(式中、R₄、R₅、R₆及びR₇は請求項1におけるR₄、R₅、R₆及びR₇と同じ)であり、R1'は置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアリ

ール基である]で表わされるオキシム化合物。

【請求項10】 R_1' が3-フルオロフェニル基又は3, 5-ジフルオロフェニル基であり、 R_2' がシクロヘキシル基又は4-フルオロフェニル基である請求項9記載のオキシム化合物。

【請求項11】 下記一般式 (IV'')

【化6】

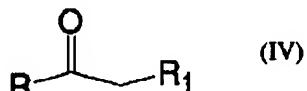


(式中、 R_1' 及び R_2' はそれぞれ請求項9と同じ)で表わされるケトン化合物。

【請求項12】 R_1' が3-フルオロフェニル基又は3, 5-ジフルオロフェニル基であり、 R_2' がシクロヘキシル基又は4-フルオロフェニル基である請求項1記載のケトン化合物。

【請求項13】 下記一般式 (IV)

【化7】

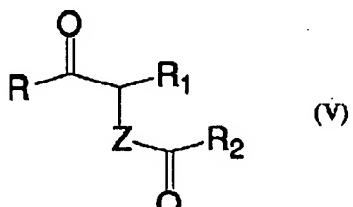


(式中、Rは請求項6におけるRと同じであり、 R_1 は請求項2における R_1 と同じ)で表わされるケトメチレン化合物。

【請求項14】 Rがシクロヘキシル基であり、 R_1 が4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル基、4-アミノスルホニル-3, 5-ジフルオロフェニル基、3-フルオロ-4-メチルスルホニルフェニル基又は3, 5-ジフルオロ-4-メチルスルホニルフェニル基である請求項13記載のケトメチレン化合物。

【請求項15】 下記一般式 (V)

【化8】

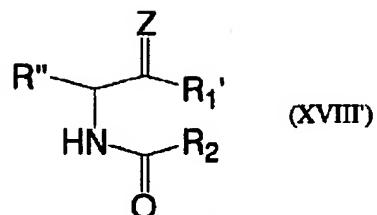


(式中、R、 R_1 、 R_2 及びZは請求項1と同じ)で示されるエステル化合物。

【請求項16】 Rがシクロアルキル基であり、Zが酸素原子であり、 R_2 が低級アルキル基である請求項15記載のエステル化合物。

【請求項17】 下記一般式 (XVIII')

【化9】



(式中、 R_1' 及び R_2' はそれぞれ請求項9と同じであり、Z及び R_2 は請求項1と同じ)で表わされるアミド化合物。

【請求項18】 R_1' が3-フルオロフェニル基又は3, 5-ジフルオロフェニル基であり、 R_2' がシクロヘキシル基又は4-フルオロフェニル基であり、Zが酸素原子であり、 R_2 が低級アルキル基である請求項17記載のアミド化合物。

【請求項19】 医薬上許容し得る担体及び請求項1記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩を含んでなる医薬組成物。

【請求項20】 医薬上許容し得る担体及び請求項1記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤。

【請求項21】 医薬上許容し得る担体及び請求項1記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなる抗炎症剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、新規なオキサゾール系複素環式芳香族化合物に関するものであり、更に詳しくは、解熱作用、鎮痛作用、抗炎症作用、特にシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の選択的阻害作用を有するオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩、それらを製造するための中間体化合物、並びにそれらオキサゾール系複素環式芳香族化合物を含有してなる消化管障害等の副作用の少ない抗炎症剤等として有用な医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来より、アラキドン酸代謝産物であるプロスタグランジンE₂ (PGE₂)、プロスタグランジンI₂ (PGI₂) 又はトロンボキサンB₄ (TXB₄) が炎症に密接に関与していることは知られている。このアラキドン酸代謝経路の中で主要な酵素となるのがシクロオキシゲナーゼである。シクロオキシゲナーゼは、アラキドン酸からプロスタグランジンH₂ (PGH₂) を生成する合成酵素であり、シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) 及びシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の2種類が知られている。COX-1については、1988年にcDNAクローニングが行われ、その一次構造や種々の因子による誘導が明らかになった [Yokoya, C. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 165: 888-894

(1989); Smith, W. L. et al.: *Biophys. Acta*, 1083: 1-17 (1991); DeWitt, D. L.: *Biophys. Acta*, 1083: 21-134 (1991)。一方、1989年にはCOX-1のアイソザイム、即ちCOX-2の存在が示唆され [Holzman, M. J. et al.: *J. Biol. Chem.*, 267: 21438-21445 (1992)]、1991年以降ニワトリ、マウス、ヒトのCOX-2のcDNAがクローニングされた [Xie, W. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88: 2692-2696 (1991); Kujubu, D. A. et al.: *J. Biol. Chem.*, 266: 12866-12872 (1991); Hla, T. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89: 7384-7388 (1992)]。更に、COX-2は、ホルボールエステルやリポポリサッカライド (LPS) 等で速やかに誘導され、炎症や気管支喘息等との関連が想定された。

【0003】COX-1は、殆どすべての細胞に全身的に恒常的に存在し、生理的作用として、例えば胃、腎臓等の機能に必要なプロスタグランジン (PG) 生成に関与している。従って、COX-1を阻害した場合、胃粘膜を保護している血管拡張性のPGE₂やPGI₂のPG生合成が抑制され、胃粘膜の保護作用が低下し、その結果潰瘍を生じる等の悪影響があった。また、一般に腎血流量の低下している病態においては、体内における血管拡張性PGE₂の産生増加により腎血流量が増加され、それによって紙球体沪過値が適正に維持されているのに対し、COX-1の阻害によってこの血管拡張性PGの産生が抑制された場合、腎血流量が低下し、虚血性急性腎不全を発症する等といった副作用が生じる場合がある。一方、COX-2は単球、滑膜細胞、顆粒膜細胞、静脈内皮細胞等の特定の部位に存在し、炎症時に局所的に発現され、COX-2により生成されたPGが炎症や組織障害に大きく関与しているものと考えられている。

【0004】現在、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) としては、例えばアスピリン、メフェナム酸、ジクロフェナック、インドメタシン、イブプロフェン又はナプロキセン等が、広く臨床で用いられている。これらNSAIDの多くは、シクロオキシゲナーゼ (COX) を選択的に阻害する抗炎症剤であるにもかかわらず、同時に消化管障害等の副作用も生じていた。これは、COXを選択的に阻害はするものの、COX-1及びCOX-2の両方を阻害するために副作用が生じると考えられている。

【0005】従って、COX-1を阻害することなく炎症部位に特異的に誘導されるCOX-2のみを選択的に阻害すれば、潰瘍のごとき消化管障害等の副作用のない

優れた抗炎症剤を提供することができる。このような消化管障害等の副作用の低減を目的とした、即ちCOX-2選択的阻害活性を有する抗炎症剤について様々な報告がなされている。例えば、WO94/15932号公報には、COX-2阻害剤としてチオフェン、フラン、ビロール等のヘテロ5員環化合物のビスアリール置換体、例えば3-(4-メチルスルホニルフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)チオフェンが開示されている。しかしながら、同公報は、単に3位、4位にアリール基又はヘテロアリール基を有するチオフェン等のヘテロ5員環化合物を示すに止まるものである。

【0006】また、シクロオキシゲナーゼ阻害作用、プロスタグランジン合成抑制作用又はトロンボキサンA₂合成阻害作用を有する抗炎症剤についての報告も種々なされている。例えば、特開平3-141261号公報には、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル等のピラゾール誘導体が、特開昭57-183767号公報には、2-メチルチオ-5-フェニル-4-(3-ピリジル)-1-チアゾール等のチアゾール誘導体が、特開昭60-58981号公報には、2-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール等のチアゾール誘導体が開示されている。しかしながら、これら公報には、抗炎症剤として有用であるとの記載はあるものの、副作用の低減を目的とした、即ちCOX-2選択的阻害作用を有する旨の記載は勿論、それを示唆する記載もない。

【0007】その他にも下記のごとき複素環式芳香族化合物等についての報告がなされている。例えば、US4632930号明細書には、5-シクロヘキシル-4-(4-メチルスルホニルフェニル)- α , α -ビス(トリフルオロメチル)オキサゾール-2-メタノール等のオキサゾール系化合物等が開示されている。しかしながら、同公報開示の化合物は、高血圧症に有効な化合物であり、抗炎症としての有用性の開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。特表昭59-500054号公報には、2-[4-フェニル-5-(3-ピリジル)-1-オキサゾール-2-イル]-プロピオン酸エチルエステル等のオキサゾール環の4位及び5位にヘテロアリール基又は炭素環式アリール基を有し、かつ2位に低級アルキレン等を介したカルボキシ基、エステル基又はアミド化カルボキシ基を有するオキサゾール誘導体が開示され、特表昭59-500055号公報には、2-[4-フェニル-5-(3-ピリジル)-1-イミダゾール-2-イル]-アセトアルデヒドジメチルアセタール等のイミダゾール環の4位又は5位にヘテロアリール基及び/又は炭素環式アリール基を有し、かつ2位には低級アルキレン等を介したホルミル又はアセタール化ホルミルを有するイミダゾール誘導体が開示されている。しかしながら、これらの文献にはこれら化合物が炎症性皮膚疾患用

皮膚消炎剤又は粘膜消炎剤として有効である旨の記載があるのみで、COX-2選択的阻害作用を有する旨の記載は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。特開平5-70446号公報には、N-[5-シクロヘキシル-4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イール]トリフルオロメタンスルホンアミド等のN-チアゾリルスルホンアミド誘導体が開示され、特開平2-83372号公報には、4-シクロヘキシル-5-フェニル-2-ヒドロチアゾール等のシクロヘキシルイミダゾール誘導体が開示されている。しかしながら、これらの文献には置換基としてのシクロヘキシル基が例示されているのみで、アミノスルホニル基、低級アルキルアミノスルホニル基又は低級アルキルスルホニル基で置換されたフェニル基で置換する点に関しては何の示唆もない。また、WO94/27980号公報には、COX-2阻害剤として2-フェニル-4-シクロヘキシル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール等のオキサゾール化合物が開示されている。しかしながら、これら公報に記載される化合物は、オキサゾール環の4位及び5位における4-フルオロフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基を主たる特徴とするものであって、本発明のごとき特定の置換基を組み合わせてなる化合物を示唆するものでない。なお、COX-2阻害剤に限らず抗炎症剤の分野においては、5員複素環骨格に対するフェニル置換基としては、従来より4-メチルスルホニルフェニル基や4-メトキシフェニル基等の1置換フェニル基がよいとされており、2置換フェニル基については殆ど試みがなされていなかった。(例えば、英国特許第1206403号明細書)

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、前記のごとく消化管障害等の副作用のない解熱、鎮痛、抗炎症作用を有する新規な化合物を提供すべく銳意検討した結果、驚くべきことにオキサゾールの置換基としての4-低級アルキルスルホニルフェニル基、4-アミノスルホニルフェニル基又は4-低級アルキルアミノスルホニルフェニル基等のフェニル基に、更に第2の置換基としてハロゲン原子、特にフッ素原子を導入した化合物が優れたCOX-2選択的阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

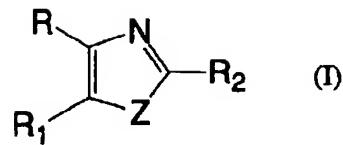
【0009】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は、下記(1)乃至(21)に示すオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩、それら化合物を製造するための中間体化合物、及びそれらオキサゾール系複素環式芳香族化合物を含んでなる医薬組成物に関する。

(1) 一般式(I)

【0010】

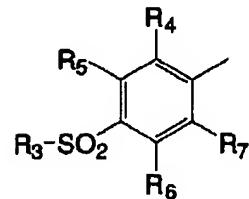
【化10】



【0011】[式中、Zは酸素原子であり、R又はR₁の一方は

【0012】

【化11】

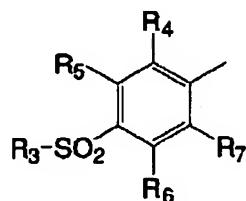


【0013】(式中、R₃は低級アルキル基、アミノ基又は低級アルキルアミノ基であり、R₄、R₅、R₆又はR₇は同一又はそれぞれ異なってよく水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、水酸基又はアミノ基である。但し、R₄、R₅、R₆又はR₇の少なくとも1つは水素原子ではない)で表わされる基であり、他方が置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよいアリール基であり、R₂は低級アルキル基又はハロゲン化低級アルキル基である]で表わされるオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0014】(2) R₁が

【0015】

【化12】



【0016】であり、かつR₃が低級アルキル基又はアミノ基であり、R₄、R₅、R₆及びR₇のうち少なくとも一つがハロゲン原子又は低級アルキル基であり、残りが水素原子又はハロゲン原子である上記(1)記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0017】(3) R₃がメチル基又はアミノ基であり、R₅がフッ素原子であり、R₆が水素原子又はフッ素原子であり、R₄、R₇がともに水素原子であり、R₂がメチル基である上記(2)記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0018】(4) 置換されてもよいシクロアルキル基におけるシクロアルキル基が炭素原子数5乃至7個のシクロアルキル基であり、置換されてもよい複素環基にお

ける複素環基がチエニル基、フリル基、ピロリル基、モルホリノ基、ピペラジニル基又はピペリジル基であり、置換されてもよいアリール基におけるアリール基がフェニル基、ナフチル基又はビフェニル基である上記(3)記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0019】(5) R_3 がアミノ基である上記(4)記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0020】(6) R が置換されてもよい炭素原子数5乃至7個のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいチエニル基である上記(4)記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

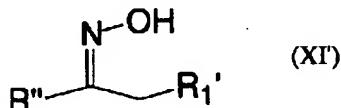
【0021】(7) R がシクロヘキシル基又は4-フルオロフェニル基であり、 R_1 が4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル基、4-アミノスルホニル-3,5-ジフルオロフェニル基、3-フルオロ-4-メチルスルホニルフェニル基又は3,5-ジフルオロ-4-メチルスルホニルフェニル基である上記(6)記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0022】(8) 4-シクロヘキシル-5-(3-フルオロ-4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチルオキサゾール；5-(4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル)-4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール；5-(4-アミノスルホニル-3,5-ジフルオロフェニル)-4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール；4-シクロヘキシル-5-(3,5-ジフルオロ-4-メチルスルホニルフェニル)-2-メチルオキサゾール；5-(4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾールからなる群から選ばれる上記(1)記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0023】(9) 下記一般式(XI')

【0024】

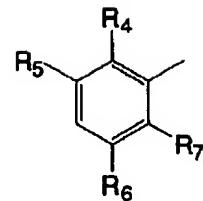
【化13】



【0025】[式中、 R_1' は

【0026】

【化14】



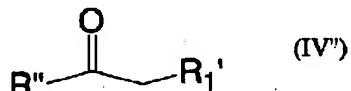
【0027】(式中、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は上記(1)における R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 と同じ)であり、 R' は置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアリール基である]で表わされるオキシム化合物。

【0028】(10) R_1' が3-フルオロフェニル基又は3,5-ジフルオロフェニル基であり、 R'' がシクロヘキシル基又は4-フルオロフェニル基である上記(9)記載のオキシム化合物。

【0029】(11) 下記一般式(IV'')

【0030】

【化15】



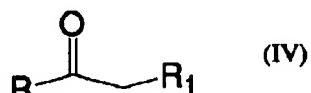
【0031】(式中、 R_1' 及び R'' はそれぞれ上記(9)と同じ)で表わされるケトン化合物。

【0032】(12) R_1' が3-フルオロフェニル基又は3,5-ジフルオロフェニル基であり、 R'' がシクロヘキシル基又は4-フルオロフェニル基である上記(11)記載のケトン化合物。

【0033】(13) 下記一般式(IV)

【0034】

【化16】



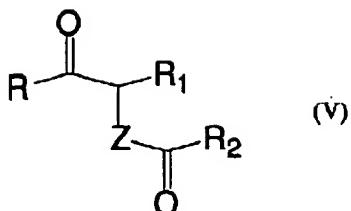
【0035】(式中、 R は上記(6)における R と同じであり、 R_1 は上記(2)における R_1 と同じ)で表わされるケトメチレン化合物。

【0036】(14) R がシクロヘキシル基であり、 R_1 が4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル基、4-アミノスルホニル-3,5-ジフルオロフェニル基、3-フルオロ-4-メチルスルホニルフェニル基又は3,5-ジフルオロ-4-メチルスルホニルフェニル基である上記(13)記載のケトメチレン化合物。

【0037】(15) 下記一般式(V)

【0038】

【化17】



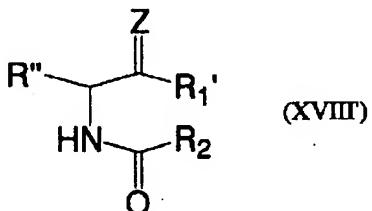
【0039】(式中、R、R₁、R₂及びZは上記(1)と同じ)で示されるエステル化合物。

【0040】(16) Rがシクロアルキル基であり、Zが酸素原子であり、R₂が低級アルキル基である上記(15)記載のエステル化合物。

【0041】(17) 下記一般式(XVIII')

【0042】

【化18】



【0043】(式中、R₁'及びR'はそれぞれ上記(9)と同じであり、Z及びR₂は上記(1)と同じ)で表わされるアミド化合物。

【0044】(18) R₁'が3-フルオロフェニル基又は3,5-ジフルオロフェニル基であり、R'がシクロヘキシル基又は4-フルオロフェニル基であり、Zが酸素原子であり、R₂が低級アルキル基である上記(17)記載のアミド化合物。

【0045】(19) 医薬上許容し得る担体及び上記(1)記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩を含んでなる医薬組成物。

【0046】(20) 医薬上許容し得る担体及び上記(1)記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤。

【0047】(21) 医薬上許容し得る担体及び上記(1)記載のオキサゾール系複素環式芳香族化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなる抗炎症剤。

【0048】ここで、「アルキル基」とは、分枝してもよい炭素原子数1乃至6個のアルキル基を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ネオヘキシル基等である。好ましくは炭素原子数1乃至4個の「低級アルキル基」であり、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基である。特に好ましくはメチル基である。

る。

【0049】「アルキルアミノ基」とは、アミノ基が上記アルキル基で置換されたものであり、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、tert-ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基、ネオヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等である。好ましくは炭素原子数1乃至4個の低級アルキル基で置換された「低級アルキルアミノ基」であり、具体的にはメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基である。特に好ましくはメチルアミノ基、ジメチルアミノ基である。

【0050】「ハロゲン原子」とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子等であり、好ましくは塩素原子、フッ素原子であり、特に好ましくはフッ素原子である。

【0051】「アルコキシ基」とは、分枝してもよい炭素原子数1乃至6個のアルコキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、ネオヘキシルオキシ基等である。好ましくは炭素原子数1乃至4個の低級アルコキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基である。特に好ましくはメトキシ基である。

【0052】「シクロアルキル基」とは、炭素原子数3乃至8個のシクロアルキル基を意味し、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基である。好ましくは炭素原子数5乃至7個のシクロアルキル基、具体的にはシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基である。特に好ましくはシクロヘキシル基である。

【0053】「複素環基」とは、環を構成する原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1乃至3個の複素原子を含む5員乃至6員の芳香族複素環、飽和複素環又はこれら複素環とベンゼン環が縮合した縮合複素環を意味し、具体的には、チエニル基、フリル基、ビロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、モルホリノ基、ピペラジニル

基、ピペリジル基、ピラニル基、チオピラニル基、ピリジル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフラニル基、インドール基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチエニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラニル基等である。好ましくはチエニル基、フリル基、ピロリル基、モルホリノ基、ピペラジニル基、ピペリジル基である。特に好ましくはチエニル基である。

【0054】「アリール基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基等であり、好ましくはフェニル基である。

【0055】「ハロゲン化低級アルキル基」とは、アルキル基が上記ハロゲン原子で置換されたものであり、具体的にはフルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロエチル基、クロロエチル基、ジフルオロエチル基、ジクロロエチル基、トリフルオロエチル基、トリクロロエチル基、テトラクロロエチル基、ペンタフルオロエチル基、フルオロプロピル基等であり、好ましくはフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、ジフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基である。

【0056】「置換されてもよい」とは、1個乃至3個の置換基により置換されてもよいことを意味し、該置換基は同一又は異なっていてもよい。また、置換基の位置は任意であって、特に制限されるものではない。具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；水酸基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等の低級アルコキシ基；フッ素、塩素、臭素等のハロゲン原子；ニトロ基；シアノ基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等のアシル基；ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基等のアシルオキシ基；メルカブト基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基等のアルキルチオ基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等のアルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等のジアルキルアミノ基；カルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；アミド基；トリフルオロメチル基；メチルスルホニル基、エタンスルホニル基等のアルキルスルホニル基；アミノスルホニル基；シクロベンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；フェニル基；アセトアミド基、プロピオニルアミド基等のアシルアミド基等であり、好ましくは水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、メルカブト基、低級アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アル

キルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アシルアミド基である。

【0057】より具体的には、【置換されてもよいアリール基】とは、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基等で置換されてもよいアリール基、特にフェニル基を意味し、例えばフェニル基、フルオロフェニル基、メチルフェニル基、メトキシフェニル基、メチルスルホニルフェニル基、アミノスルホニルフェニル基等、好ましくはフェニル基、4-フルオロフェニル基を挙げることができる。「置換されてもよい複素環基」とは、同様にハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基等で置換されてもよい複素環基、特にチエニル基、フリル基を意味し、また、「置換されてもよいシクロアルキル基」とは、これらと同様の置換基で置換されてもよいシクロアルキル基を意味し、好ましくはシクロヘキシル基である。

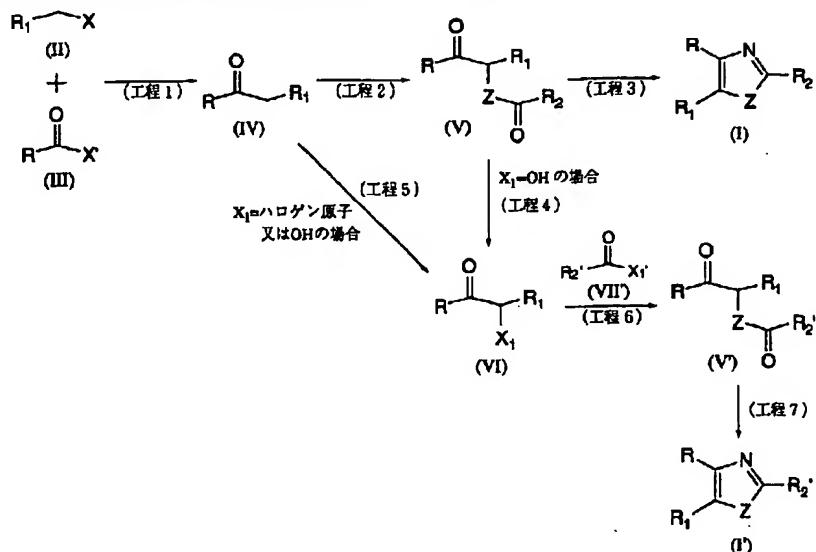
【0058】「医薬上許容し得る塩」とは、上記一般式(I)で示されるオキサゾール誘導体と無毒性の塩を形成するものであれば如何なるものであってもよいが、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩；リジン塩、アルギニン塩等のアミノ酸塩を挙げができる。また、場合によっては水和物であってもよい。

【0059】本発明化合物は、特に優れたCOX-2選択性的阻害作用を有し、消化管障害等の副作用のない優れた解熱・鎮痛、抗炎症等に有用な治療薬として期待される。一般式(I)で示される本発明化合物又はその医薬上許容し得る塩を医薬製剤として用いる場合には、通常、それ自体公知の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、增量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアゼテートゼラチン、ラクトース、デンプン等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、座剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、経口又は非経口的に投与することができる。

【0060】投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物並びに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得るが、経口投与の場合、通常、成人1日当た

り化合物(I)を0.1~1000mg、特に1mg~300mgを投与するのが好ましい。

【0061】本発明の化合物は例えば下記の方法によつて製造することができるが、本発明の化合物の製造方法



【0063】(工程1) 化合物(IV) (式中、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(II) (式中、Xは臭素原子等のハロゲン原子を意味し、R₁は前述のとおりである)と亜鉛又はマグネシウム等の金属の存在下、化合物(III) (式中、Rは前述のとおりである。X'は例えば塩素原子等のハロゲン原子であつて、化合物(II)におけるXと同一であつても異なつてもよい)を1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ベンゼン又はトルエン等の不活性溶媒中、室温で反応させることにより合成することができる。また、この時、パラジウム(O)錯体又は銅(I)錯体等の触媒を加えてもよい。

【0064】(工程2) 化合物(V) (式中、R、R₁、R₂及びZは前述のとおりである)は、化合物(I) (式中、R及びR₁は前述のとおりである)を四酢酸鉛の存在下に酢酸溶媒中で反応させるか、又は酢酸マンガン等の錯体存在下、R₂COOH (式中、R₂は前述のとおりである)に対応する酢酸、プロピオン酸、安息香酸等の低級アルカンカルボン酸中、或るいは必要に応じベンゼン等の溶媒とともに加熱還流することにより合成することができる。

【0065】(工程3) 化合物(I) (式中、R、R₁、R₂及びZは前述のとおりである)は、化合物(V) (式中、R、R₁、R₂及びZは前述のとおりである)を酢酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム等の低級アルカンカルボン酸アンモニウム又は炭酸アンモニウム等の無機酸アンモニウム等のアンモニウム塩存在下、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等の低級アルカンカルボン酸等の酸性溶媒中、加熱還流することにより合成することができる。なお、この反応において、R又はR₁が芳香族

は、これらに限定されるものではないことは勿論である。

【0062】

【化19】

複素環の場合、4位のRと5位のR₁が逆転した異性体ができることがある。

【0066】また、化合物(I)は下記の経路でも合成可能である。

(工程4) (X₁が水酸基の場合)

この工程及び工程6、工程7は、R₂ (例えばメチル基)を他のR₂' (R₂'、例えばエチル基)に変換する場合に有益である。化合物(VI) (この場合、式中のX₁は水酸基を意味し、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(V) (式中、R、R₁、R₂及びZは前述のとおりである)を炭酸カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等の塩基存在下、メタノール、エタノール、ジオキサン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0067】ところで、化合物(VI)は下記の工程5でも合成できる。

(工程5) (X₁がハロゲン原子又は水酸基の場合)

化合物(VI) (式中、R及びR₁は前述のとおりであり、X₁はハロゲン原子又は水酸基である)は、化合物(IV) (式中、R及びR₁は前述のとおりである)を臭素、塩素又はN-ブロモスコハク酸イミド等のハロゲン化剤存在下、酢酸、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ベンゼン又はトルエン等の不活性溶媒中で反応させることによってX₁がハロゲン原子である化合物(VI)を合成することができる。また、X₁が水酸基である化合物(VI)は、酢酸ヨードベンゼン等の酸化剤で化合物(I)を酸化することによって、或るいは上記のようにして得られたハロゲン化体(VI)をアセトン、1,2-ジ

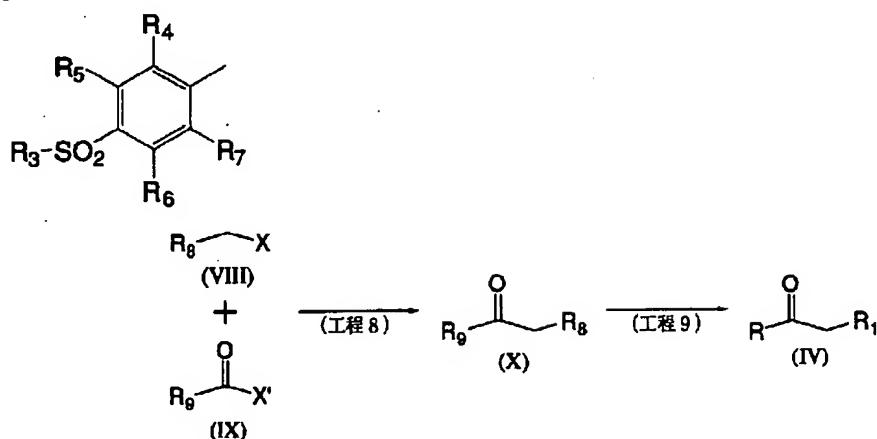
メトキシエタン、ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン又はトルエン等の不活性溶媒中、水で処理することによっても合成することができる。

【0068】(工程6) 化合物(V') (式中、R、R₁及びZは前述のとおりであり、R₂'は化合物(V)におけるR₂自身と同一又は別意のR₂である)は、公知の方法に従って化合物(VI) (式中、R及びR₁は前述のとおりであり、X₁は水酸基又はハロゲン原子である)と化合物(VII') (式中、R₂'は前述のとおりであり、X₁'はハロゲン原子又は水酸基を意味する)とを反応させることにより得られる。具体的には、X₁が水酸基である化合物(VI)とX₁'がハロゲン原子である化合物(VII')を、又はX₁がハロゲン原子である化合物(VI)とX₁'が水酸基である化合物(VII')をピリジン中、又はトリエチルアミン、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下に塩化メチレン、クロロホルム、エタノール等の有機溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。また、カルボン酸化合物(VII')の代わりにそのアルカリ金属塩、例えば酢酸ナトリウムを用いてもよい。この場合、塩基は加えても加えなくてもよい。

【0069】(工程7) 化合物(I') (式中、R、R₁、R₂'及びZは前述のとおりである)は、化合物(V') (式中、R、R₁、R₂'及びZは前述のとおりである)を工程3と同様に処理することによって得られる。なお、R又はR₁の一方が4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル基であるような化合物を所望の場合は、対応する3-フルオロ-4-メチルスルホニルフェニル基を有する化合物から公知の方法に従って製造することもできる。ところで、上記のようにR又はR₁として、

【0070】

【化20】



【0076】(工程8) 化合物(X) [式中、R₈及びR₉の一方は下記式で示されるメトキシスルホニルフェニル基

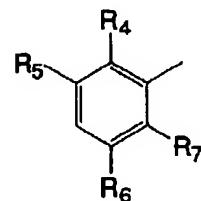
【0077】

【化23】

【0071】(式中、R₃、R₄、R₅、R₆及びR₇は前述のとおりである)を有する化合物(II)又は(III)を用いて化合物(IV)を得る代わりに、

【0072】

【化21】

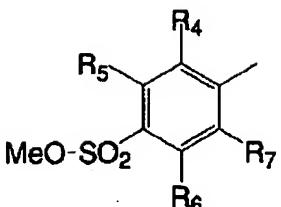


【0073】を有する化合物(II')又は(III')を出発原料として工程10に従って化合物(IV')を得た後、更にこれを工程15の方法に従ってアミノスルホニル化又はメチルスルホニル化することによって化合物(IV)を得てもよいし、或るいはこのような出発原料(II')及び(III')を用いて工程1乃至工程7に従って最終化合物(I)又は(I')に対応する非スルホニル化オキサゾール化合物(XIII)を得た後、工程15と同様にしてスルホニル化することによって目的化合物(I)又は(I')を得てもよい。

【0074】また、R、R₁の一方がアルキルアミノスルホニル基又はアミノスルホニル基で置換されたフェニル基を有する化合物を所望の場合は、R₈又はR₉の一方がメトキシスルホニルフェニル基である化合物(X)から、下記のごとき工程8及び工程9に従うことによっても化合物(IV)を合成することができる。

【0075】

【化22】



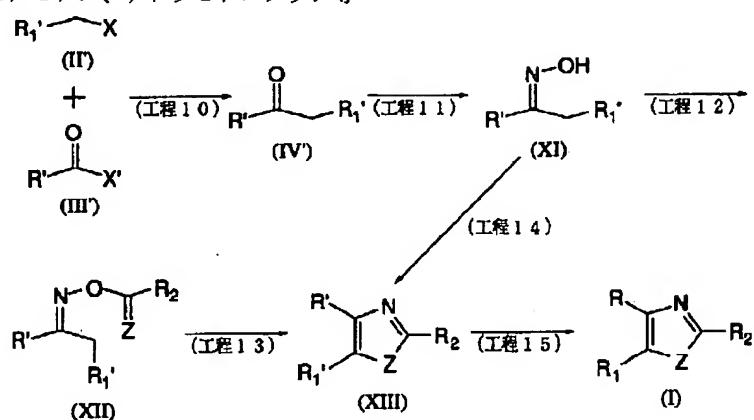
【0078】(式中、R₄、R₅、R₆及びR₇は前述のとおりである)であり、他方は置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよい複素環基又は置換されてもよいアリール基である]は、化合物(VIII) (式中、R₈及びXは前述のとおりである)及び化合物(IX) (式中、R₉及びX'は前述のとおりである)を用い、(工程1)と同様にすることで合成することができる。

【0079】(工程9)化合物(IV) (式中、R及びR₁は前述のとおりであるが、R、R₁の少なくとも一方はアミノスルホニル基又はアルキルスルホニル基を4位に有するフェニル基である)は、化合物(X) (式中、R₈及びR₉は前述のとおりである)をピリジン中で加熱するか、又はヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化リチウム等の存在下にアセトン、テトラヒドロフラン等

の有機溶媒中で加熱還流した後、チオニルクロライド又はオキザリルクロライド等を加温下で反応させる。次いで、その生成物を公知の方法に従ってアミノ化若しくはアルキルアミノ化、又はアルキル化することによって合成することができる。より具体的には、アミノ化又はアルキルアミノ化の反応は、アンモニア水若しくはアルキルアミン存在下、又は酢酸ナトリウム等の塩基及びアルキルアミン塩酸塩等のアンモニウム塩存在下、テトラヒドロフラン、エーテル、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、ジオキサン等の有機溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。また、アルキル化する場合は、J. Org. Chem., 56: 4974-4976 (1991) 記載の方法によって合成することができる。更に、化合物(I)は下記工程10乃至工程15に示すような方法でも合成できる。この方法は、最終段階の第15工程においてスルホニル基を最終的に導入する方法である。

【0080】

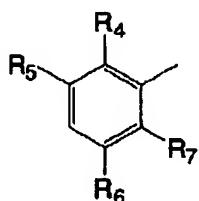
【化24】



【0081】(工程10)化合物(IV') [式中、R'及びR₁'の一方は下記式

【0082】

【化25】



【0083】(式中、R₄、R₅、R₆及びR₇は前記のとおりである)で示されるフェニル基であり、他方はR、R₁の一方に対応する置換基、即ち低級アルキル基等の置換基で置換されてもよいシクロアルキル基、低級アルキル基若しくはハロゲン原子等の置換基で置換されてもよいチエニル基又はフリル基等の複素環基、又はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基等の置換基

で置換されてもよいアリール基である]は、工程1と同様にして化合物(II') (式中、R₁'及びXは前述のとおりである)と化合物(III') (式中、R'及びX'は前述のとおりである)を亜鉛又はマグネシウム等の金属の存在下、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ベンゼン又はトルエン等の不活性溶媒中、室温で反応させることにより合成することができる。また、この時、パラジウム(O)錯体又はヨウ化第一銅等の触媒を加えてよい。

【0084】(工程11)化合物(XI) (式中、R'及びR₁'は前述のとおりである)は、化合物(IV') (式中、R'及びR₁'は前述のとおりである)とヒドロキシルアミン塩酸塩を酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム又は炭酸カリウム等の塩基存在下、メタノール、エタノール若しくはテトラヒドロフラン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、加熱還流することにより合成

することができる。

【0085】(工程12) 化合物(XII) (式中、R'、R₁'、R₂及びZは前述のとおりである)は、化合物(XI) (式中、R'及びR₁'は前述のとおりである)を無水酢酸、塩化アセチル等のアシル化剤の存在下、ピリジン中、又はトリエチルアミン等の塩基存在下に塩化メチレン、クロロホルム等の有機溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0086】(工程13) 化合物(XIII) (式中、R'、R₁'、R₂及びZは前述のとおりである)は、化合物(XII) (式中、R'、R₁'、R₂及びZは前述のとおりである)をギ酸、酢酸等の酸性溶媒中、加熱還流することにより合成することができる。このとき、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム等の脱水剤を加えてもよい。

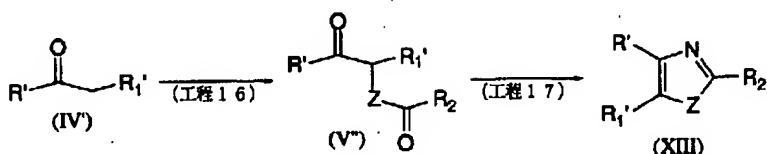
【0087】(工程14) この工程は化合物(XI)から一工程で化合物(XIII)を合成する工程であり、化合物(XIII) (式中、R'、R₁'、R₂及びZは前述のとおりである)は、Indian J. Chem., 20 B: 322-323 (1981) 記載の方法により化合物(XI) (式中、R'及びR₁'は前述のとおりである)と酢酸クロライド等のカルボン酸クロライドから合成することができる。また、R₂がメチル基の場合は、酢酸中で化合物(XI)と無水酢酸を加熱反応させることによって化合物(XIII)を合成することができる。

【0088】(工程15) 化合物(I) (式中、R、R

1、R₂及びZは前述のとおりである)は、化合物(XII I) (式中、R'、R₁'、R₂及びZは前述のとおりである)をクロロスルホン酸等のクロロスルホニル化剤存在下、クロロホルム、塩化メチレン等の有機溶媒中又は無溶媒で反応させ、次いで、その生成物を公知の方法に従ってアミノ化若しくはアルキルアミノ化、又はアルキル化することによって合成できる。工程15におけるアミノ化又はアルキルアミノ化の反応は、より具体的には、アンモニア水若しくはアルキルアミン存在下に、又は酢酸ナトリウム等の塩基及びアルキルアミン塩酸塩等のアンモニウム塩存在下に、テトラヒドロフラン、エーテル、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、ジオキサン等の有機溶媒中で、冷却下乃至加温下で反応させることにより達成することができる。また、アルキルスルホニル化する場合は、J. Org. Chem., 56: 4974-4976 (1991) 記載の方法によって合成することができる。なお、上記は最終段階である工程15において、アルキルスルホニル化又はアミノスルホニル化する例を挙げたが、出発原料(II')及び(III')の代わりに、化合物(II)及び(III)を用いて化合物(IV)を得た後、工程11乃至工程14に従ってオキサゾール化合物(I)を得てもよい。この場合は、工程15は不要である。また、工程15で用いる化合物(XII I)は下記の経路でも合成可能である。

【0089】

【化26】



【0090】(工程16) 化合物(V'') (式中、R'、R₁'、R₂及びZは前述のとおりである)は、工程2と同様にして化合物(IV'') (式中、R'及びR₁'は前述のとおりである)を四酢酸鉛の存在下に酢酸溶媒中で反応させるか、又は酢酸マンガン等の錯体存在下、R₂COOH (式中、R₂は前述のとおりである)に対応する酢酸、プロピオン酸、安息香酸等の低級アルカンカルボン酸中、或るいは必要に応じベンゼン等の溶媒とともに加熱することにより合成することができる。

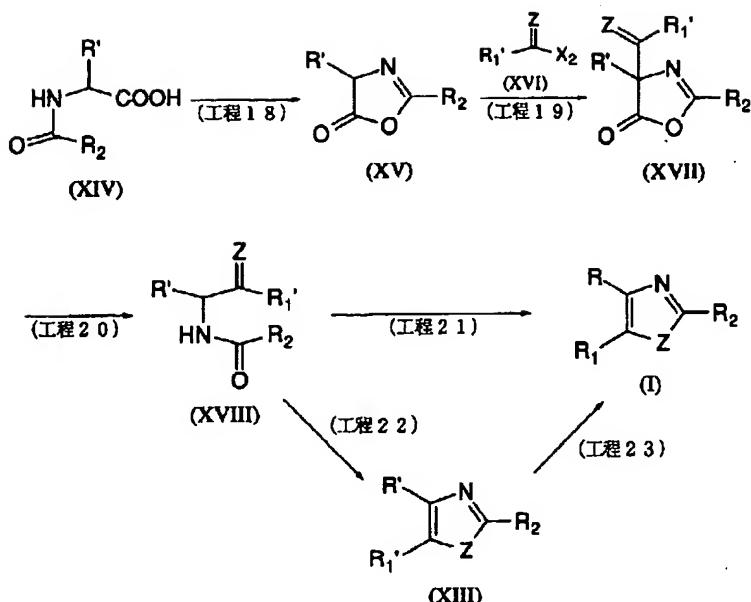
【0091】(工程17) 化合物(XIII) (式中、R'、R₁'、R₂及びZは前述のとおりである)は、工程3と同様にして化合物(V'') (式中、R'、R₁'、R₂及びZは前述のとおりである)を酢酸アンモ

ニウム、ギ酸アンモニウム等の低級アルカンカルボン酸アンモニウム又は炭酸アンモニウム等の無機酸アンモニウム等のアンモニウム塩存在下、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等の低級アルカンカルボン酸等の酸性溶媒中、加熱還流することにより合成することができる。この反応において、R'又はR₁'が芳香族複素環の場合、4位のR'と5位のR₁'が逆転した異性体ができることがある。

【0092】更に、化合物(I)は下記の工程18乃至工程21に示すような方法でも合成することができる。

【0093】

【化27】



【0094】(工程18) 化合物(XV) (式中、R'及びR₂は前述のとおりである)は、化合物(XIV)をテトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル等の不活性溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、クロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸エステルと反応させることにより合成することができる。

【0095】(工程19) 化合物(XVII) (式中、R'、R₁'、R₂及びZは前述のとおりである)は、化合物(XV) (式中、R'及びR₂は前述のとおりである)をテトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル、トルエン等の不活性溶媒中、塩化マグネシウム等のマグネシウム塩及びトリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム等の塩基の存在下、化合物(XVI) (式中、X₂はハロゲン原子であり、R₁'及びZは前述のとおりである)又は化合物(XVI)に対応する酸無水物と反応させることにより合成することができる。また、化合物(XVII)はChem. Ber., 102: 883-898 (1969) 記載の方法によても合成することができる。

【0096】(工程20) 化合物(XVIII) (式中、R'、R₁'、R₂及びZは前述のとおりである)は、化合物(XVII) (式中、R'、R₁'、R₂及びZは前述のとおりである)をテトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、トルエン等の不活性溶媒中、1N乃至4N塩酸、しゅう酸、希硫酸等の酸で処理するか、又はピリジン及び酢酸の存在下で加熱することにより合成することができる。

【0097】(工程21) 化合物(I) (式中、R、R₁、R₂及びZは前述のとおりである)は、化合物(XVII) (式中、R'、R₁'、R₂及びZは前述のとおりである)をクロロホルム、塩化メチレン等の有機溶媒中、又は無溶媒中でクロロスルホン酸等のクロロスルホニル化剤と反応させる。次いで、その生成物をテトラヒドロ

フラン、エーテル、トルエン、塩化メチレン、ジオキサン等の有機溶媒中、アンモニア水又はアルキルアミンと反応させるか、酢酸ナトリウム、ピリジン、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下、アルキルアミン塩酸塩等のアンモニウム塩と反応させることにより合成することができる。

【0098】また、化合物(I)は、化合物(XVIII)から下記の工程22乃至工程23の経路でも合成することができる。

(工程22) 化合物(XIII) (式中、R'、R₁'、R₂及びZは前述のとおりである)は、化合物(XVIII) (式中、R'、R₁'、R₂及びZは前述のとおりである)を無水酢酸中又は無溶媒中で、濃硫酸又はポリリン酸等の無機酸と室温乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0099】(工程23) 化合物(I) (式中、R、R₁、R₂及びZは前述のとおりである)は、化合物(XII) (式中、R'、R₁'、R₂及びZは前述のとおりである)を前述の工程15と同様の方法で反応させることにより合成することができる。なお、上記工程22乃至工程23は最終段階である工程23において、アルキルスルホニル化又はアミノスルホニル化する例を挙げたが、R'及びR₁'を有する化合物の代わりにR及びR₁を有する化合物を用いて、工程18乃至工程20に従って反応を行った後、工程22に従ってオキサゾール化合物(I)を得てもよい。この場合は工程23は不要である。

【0100】このようにして得られた化合物(I)は公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶又はクロマトグラフィー等により、単離精製することができる。

【発明の実施の形態】

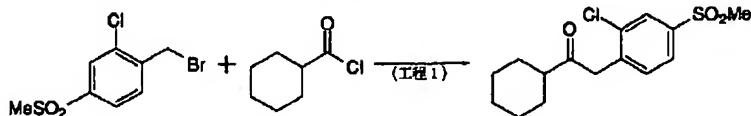
【0101】次に実施例及び試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるもので

はない。

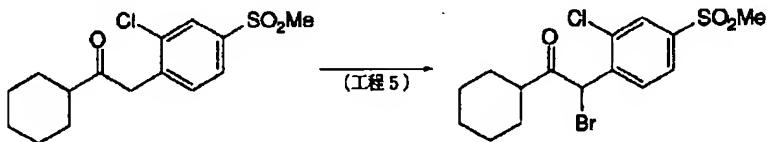
【実施例】

実施例1

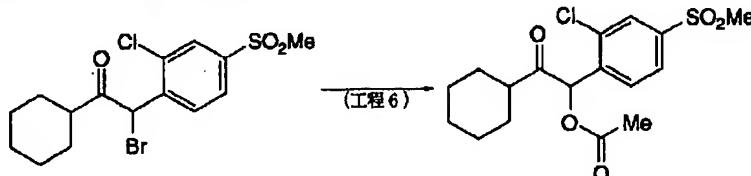
5-(2-クロロ-4-メチルスルホニルフェニル)-4-シクロヘキシル-2-メチルオキソゾール(式(I')) ; R=シクロヘキシル、R₁=2-クロロ-4-メチルスルホニルフェニル、R₂'=メチル、Z=酸素原子



【0103】テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(1.29g)及び亜鉛末(2.19g)の1,2-ジメトキシエタン(10ml)溶液にシクロヘキサンカルボニルクロライド(3.60g)の1,2-ジメトキシエタン(10ml)溶液を窒素雰囲気下室温で加える。これに室温中、攪拌しながら2-クロロ-4-メチルスルホニルベンジルブロマイド(9.40g)の1,2-ジメトキシエタン(20ml)溶液をゆっくりと滴下した後、さらに室温で3時間攪拌した。不溶物を沪過して除去した後、沪液を減圧濃縮した。その後、残留物に酢酸エチル(200ml)を加え、1N塩酸、次いで



【0106】上記工程1)で得られた化合物(3.40g)のベンゼン(20ml)溶液に、氷冷攪拌下、臭素(1.73g)のベンゼン(20ml)溶液を滴下した後、1時間攪拌した。この溶液を水に移した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで表題化合物(4.20g)を得た。



【0109】上記工程5)で得られた化合物(4.20g)に酢酸ナトリウム(1.06g)とエタノール(40ml)を加え、4時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残留物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することで表題化合物の粗生成物(3.85g)を得た。

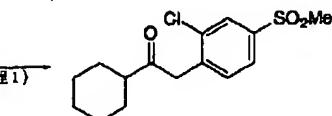
【0110】工程7)5-(2-クロロ-4-メチルス

原子)の合成

工程1) 2-クロロ-4-メチルスルホニルベンジルシクロヘキシルケトン(式(IV)) ; R=シクロヘキシル、R₁=2-クロロ-4-メチルスルホニルフェニル

【0102】

【化28】

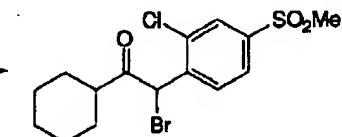


飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を沪取することにより白色固体の表題化合物(3.47g)を得た。

【0104】工程5) 2-ブロモ-2-(2-クロロ-4-メチルスルホニルフェニル)-1-シクロヘキシル-1-エタノン(式(V)) ; R=シクロヘキシル、R₁=2-クロロ-4-メチルスルホニルフェニル、X₁=臭素原子)

【0105】

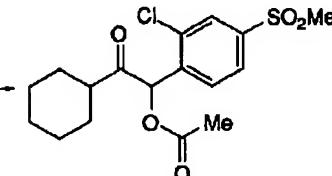
【化29】



【0107】工程6) 1-(2-クロロ-4-メチルスルホニルフェニル)-2-シクロヘキシル-2-オキソエチルアセテート(式(V')) ; R=シクロヘキシル、R₁=2-クロロ-4-メチルスルホニルフェニル、R₂'=メチル、Z=酸素原子)

【0108】

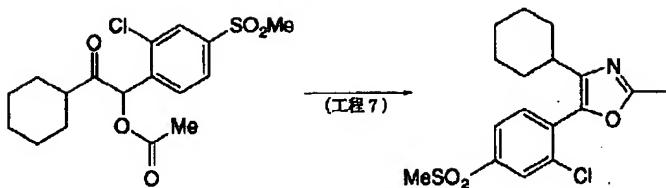
【化30】



ルホニルフェニル)-4-シクロヘキシル-2-メチルオキソゾール(式(I')) ; R=シクロヘキシル、R₁=2-クロロ-4-メチルスルホニルフェニル、R₂'=メチル、Z=酸素原子)

【0111】

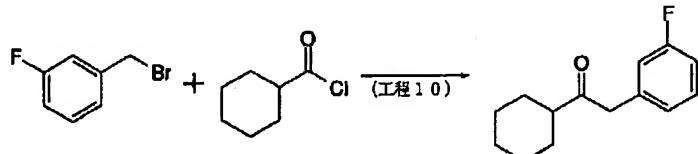
【化31】



【0112】上記工程6)で得られた化合物(3.85g)と酢酸アンモニウム(2.08g)の酢酸(40ml)溶液を5時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残留物に酢酸エチルを加えた後、これを水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで表題化合物(1.95g、収率53%)を得た。

【0113】実施例2

5-(4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル)



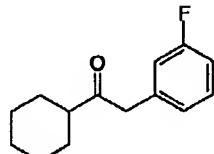
【0115】テトラキストリフルオニルホスフィンパラジウム(2.00g)及び亜鉛末(17.98g)の1,2-ジメトキシエタン(50ml)溶液にシクロヘキサンカルボニルクロライト(20.00g)の1,2-ジメトキシエタン(50ml)溶液を窒素雰囲気下室温で加える。これに氷冷中、攪拌しながら3-フルオロベンジルプロマイド(26.00g)の1,2-ジメトキシエタン(100ml)溶液をゆっくりと滴下した後、さらに氷冷下で30分、室温で2時間攪拌した。不溶物を沪過して除去した後、沪液を減圧濃縮した。その後、残

-4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール(式(I))；R=シクロヘキシル、R₁=4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル、R₂=メチル、Z=酸素原子)の合成

工程10) シクロヘキシル-3-フルオロベンジルケトン(式(IV'))；R'=シクロヘキシル、R₁'=3-フルオロフェニル)

【0114】

【化32】

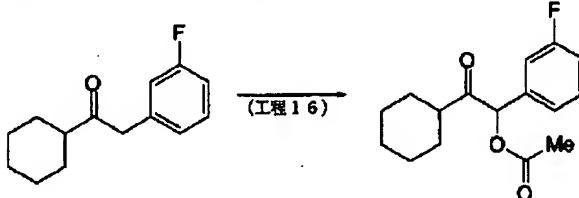


留物に酢酸エチル(200ml)を加え、1N塩酸、次いで飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、油状の粗生成物(29.20g)を得た。

【0116】工程16) 2-シクロヘキシル-1-(3-フルオロフェニル)-2-オキソエチルアセテート(式(V'))；R'=シクロヘキシル、R₁'=3-フルオロフェニル、R₂'=メチル、Z=酸素原子)

【0117】

【化33】

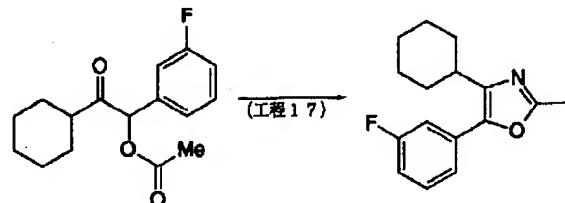


【0118】上記工程10)で合成した化合物(29.20g)の酢酸(300ml)溶液に、四酢酸鉛(75.00g)を加え、1.5時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残留物に酢酸エチルを加えた後、水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン：酸酸エチル=9:1)で精製することにより油状の表題化合物(18.30g、収率50%)を得た。

【0119】工程17) 4-シクロヘキシル-5-(3-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール(式(XIII))；R'=シクロヘキシル、R₁'=3-フルオロフェニル、R₂=メチル、Z=酸素原子)

【0120】

【化34】



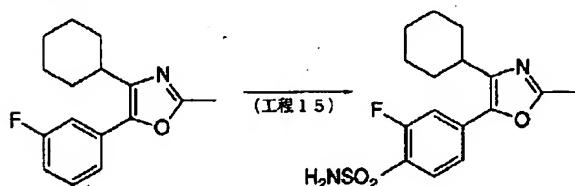
【0121】上記工程16)で得られた化合物(18.00g)と酢酸アンモニウム(15.00g)の酢酸(100ml)溶液を5時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残留物に酢酸エチルを加えた後、これを水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ

リウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで油状物の粗生成物 (17.20 g) 得た。

【0122】工程15) 5-(4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル)-4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール (式 (I) ; R=シクロヘキシル、R₁=4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル、R₂=メチル、Z=酸素原子)

【0123】

【化35】



【0124】上記工程17) で得られた化合物 (17.00 g) のクロロホルム (80 ml) 溶液に氷冷攪拌下、クロロスルホン酸 (27 ml) を滴下した後、100°Cで3時間加熱した。室温に冷却後、反応溶液を氷水 (300 ml) に攪拌しながら滴下する。有機層を分離した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物 (20.31 g)を得た。次いで、得られた化合物 (10.00 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に室温攪拌下、28%アンモニア水を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸エチル酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ジクロロメタン: 酢酸エチル=6:1) で分離精製することにより表題化合物 (5.74 g、収率61%)を得た。

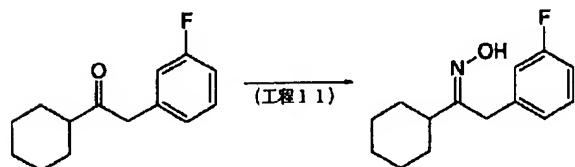
【0125】実施例2'

実施例2の化合物 (式 (I) ; R=シクロヘキシル、R₁=4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル、R₂=メチル、Z=酸素原子) を別の合成法に従って合成した。

工程11) シクロヘキシル 3-フルオロベンジルケトン オキシム (式 (XI) ; R'=シクロヘキシル、R₁'=3-フルオロフェニル)

【0126】

【化36】

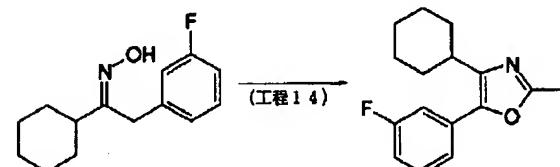


【0127】上記実施例2の工程10) に従って得られた化合物 (353 g) のエタノール (1300 ml) 溶液にヒドロキシルアミン・塩酸塩 (123 g) と酢酸ナトリウム (158 g) を加え、2時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残留物に酢酸エチルを加え、これを水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、粗生成物をn-ヘプタンから再結晶することにより表題化合物 (160 g、収率42%)を得た。

【0128】工程14) 4-シクロヘキシル-5-(3-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール (式 (XIII) ; R'=シクロヘキシル、R₁'=3-フルオロフェニル、R₂=メチル、Z=酸素原子)

【0129】

【化37】



【0130】上記工程11) で得られた化合物 (158 g) の酢酸 (900 ml) 溶液に、室温攪拌下、無水酢酸 (95 ml) を滴下した後、7時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残留物にn-ヘプタンを加え、これを水、飽和重曹水、飽和食塩水及びアセトニトリルで洗浄した。溶媒を減圧留去した後、油状物の表題化合物 (119 g)を得た。次いで、得られた化合物 (119 g) を上記実施例2の工程15) と同様に反応することにより、実施例2の化合物 (式 (I) ; R=シクロヘキシル、R₁=4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル、R₂=メチル、Z=酸素原子)を得た。

【0131】実施例3

4-シクロヘキシル-5-(3-フルオロ-4-メチルスルホニルフェニル) 2-メチルオキサゾール (式 (I) ; R=シクロヘキシル、R₁=3-フルオロ-4-メチルスルホニルフェニル、R₂=メチル、Z=酸素原子) の合成

工程15) 4-シクロヘキシル-5-(3-フルオロ-4-メチルスルホニルフェニル) 2-メチルオキサゾール (式 (I) ; R=シクロヘキシル、R₁=3-フルオロ-4-メチルスルホニルフェニル、R₂=メチル、Z=酸素原子)

【0132】

【化38】



【0133】上記実施例2の工程17)で得られた化合物(17.00g)のクロロホルム(80ml)溶液に氷冷攪拌下、クロロスルホン酸(27ml)を滴下した後、100°Cで3時間加熱した。室温に冷却後、反応溶液を氷水(300ml)に攪拌しながら滴下する。有機層を分離した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧去し、粗生成物(20.31g)を得た。次いで、得られた化合物(3.66g)に水(25ml)を加え、室温攪拌下、亜硫酸ナトリウム(1.42g)、次いで炭酸水素ナトリウム(1.89g)を加え、70°Cで2時間加熱した。これにエタノール(25ml)、ヨウ化メチル(2.20g)を加え、100°Cで2時間加熱した。室温に冷却

後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)で分離精製することにより表題化合物(0.82g、収率24%)を得た。

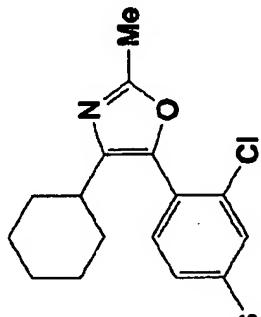
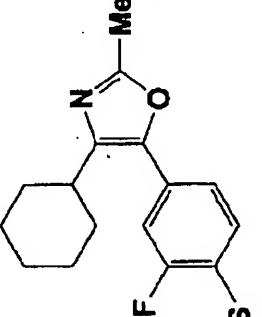
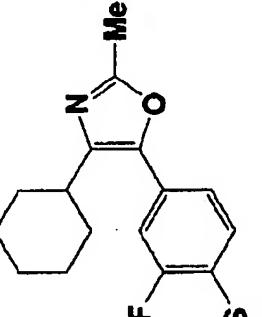
【0134】実施例4乃至6

実施例1乃至実施例3と同様にして、或るいは後述の実施例7の方法に従って実施例4乃至6の化合物を得た。実施例1乃至6の構造式及び物性値を次表に示す。

【0135】

【表1】

表1

実施例	化合物	融点	^1H NMR (δ) ppm	IR cm^{-1}	MS	元素分析	
						計算値	
1		119 ~ 121 $^{\circ}\text{C}$ 白色結晶	CDCl ₃ 300MHz 1.1 - 1.2 (3H, m) 1.6 - 1.8 (7H, m) 2.48 (1H, m) 2.51 (3H, s) 3.12 (3H, s) 7.55 (1H, d, J=8.1Hz) 7.88 (1H, dd, J=1.8, 8.1Hz) 8.07 (1H, d, J=1.8Hz)	neat 2928 1578 1317 1155 1100 960	FAB+ 354 (MH ⁺)	C 56.79 % H 5.66 % N 8.28 %	
2		166 ~ 167 $^{\circ}\text{C}$ 白色結晶	CDCl ₃ 300MHz 1.3 - 1.5 (3H, m) 1.6 - 1.9 (7H, m) 2.51 (3H, s) 2.79 (1H, t, J=3.7, 11.3Hz) 5.11 (2H, s) 7.36 - 7.44 (2H, m) 7.94 (1H, t, J=7.9Hz)	neat 3280 2929 1613 1343 1170	FAB+ 339 (MH ⁺)	計算値 C 56.41 % H 5.73 % N 8.19 %	
3		111 ~ 112 $^{\circ}\text{C}$ 白色結晶	CDCl ₃ 300MHz 1.3 - 1.5 (3H, m) 1.6 - 1.8 (7H, m) 2.52 (3H, s) 2.80 (1H, t, J=4.0, 11.4Hz) 3.25 (3H, s) 7.40 (1H, dd, J=1.6, 11.2Hz) 7.48 (1H, dd, J=1.6, 8.3Hz) 7.99 (1H, dd, J=8.3, 8.4Hz)	neat 2929 1612 1320 1161 1144 769	FAB+ 338 (MH ⁺)	計算値 C 60.52 % H 5.97 % N 4.15 % 測定値 C 60.70 % H 6.10 % N 4.12 %	

【0136】

【表2】

表2

実施例	化合物	融点	$^1\text{H NMR}$ (δ) ppm	IR cm^{-1}	MS	元素分析
4		200 ~ 201 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300MHz 1.28 - 1.44 (4H, m) 1.62 - 1.92 (6H, m) 2.51 (3H, s) 2.72 - 2.83 (1H, m) 5.18 (2H, s) 7.53 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz) 7.69 (1H, d, J=1.6Hz) 8.13 (1H, d, J=8.4Hz)	KBr 3353 3255 2928 1606 1342 1166	FAB+ 355 (MH ⁺)	計算値 C 54.16 % H 5.40 % N 7.89 % 測定値 C 54.11 % H 5.45 % N 7.78 %
5		183.2 ~ 184.2 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300MHz 1.3 - 1.5 (3H, m) 1.7 - 1.9 (7H, m) 2.50 (3H, s) 2.73 (3H, s) 2.80 (1H, m) 4.92 (2H, s) 7.43 - 7.49 (2H, m) 8.05 (1H, d, J=8.3Hz)	KBr 3294 2929 1609 1299 1170	FAB+ 335 (MH ⁺)	計算値 C 61.05 % H 6.63 % N 8.38 % 測定値 C 61.24 % H 6.73 % N 8.43 %
6		アモルファス	CDCl ₃ 300MHz 1.28 - 1.47 (3H, m) 1.57 - 1.95 (7H, m) 2.51 (3H, s) 2.68 - 2.80 (1H, m) 5.37 (2H, brs) 7.18 (2H, ddd, J=9.9, 1.7, 1.4Hz)	KBr 2931 1622 1557 1422 1359 1175 1035	FAB+ 357 (MH ⁺)	

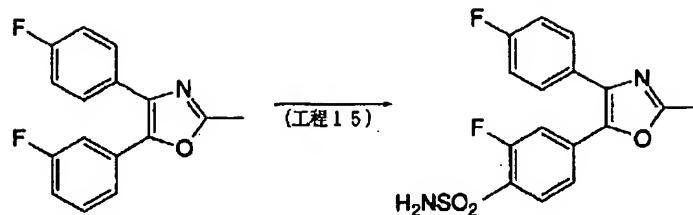
【0137】実施例7

5-(4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール(式(I); R=4-フルオロフェニル、R₁=4

-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル、R₂=メチル、Z=酸素原子)の合成

【0138】

【化39】



【0139】前記のごとき方法に従って得られた5-(3-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール(1.10g)とクロロスルホン酸(1.6m1)のクロロホルム(2m1)溶液を90°Cで2時間加熱攪拌した。反応液を氷水中にあけクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、5-(4-クロロスルホニル-3-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾールの粗生成物(1.06g)を得た。次に、この粗生成物(1.06g)のテトラヒドロフラン(6m1)溶液に28%アンモニア水(0.6m1)を加え、室温で2時間攪拌した。この反応液を濃縮し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮することにより粗生成物(981mg)を得た。この粗生成物をエタノールから再結晶することにより表題化合物(629mg、収率44%)を得た。この化合物の構造式及び物性値を次表に示す。

【0140】

【表3】

表3

実施例	化合物	融点	$^1\text{H NMR}$ (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析	
						計算値 C 54.74% H 3.86% N 7.66% 測定値 C 54.40% H 3.74% N 7.59%	
7		208 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300MHz 2.58 (3H, s) 5.07 (2H, s) 7.14 (2H, t, J=2.2, 8.8Hz) 7.36 (1H, dd, J=1.5, 11.0Hz) 7.47 (1H, dd, J=1.8, 7.7Hz) 7.59 (2H, ddd, J=2.2, 5.5, 8.8Hz) 7.88 (1H, t, J=7.7Hz)	neat 3278 2359 1613 1562 1510 1342 1171			

【0141】実施例2

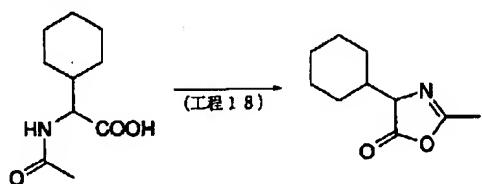
実施例2の化合物(式(I))；R=シクロヘキシル、R'

$R_1 = 4\text{-アミノスルホニル}-3\text{-フルオロフェニル}$ 、 $R_2 = \text{メチル}$ 、 $Z = \text{酸素原子}$ を別の合成法に従って合成した。

工程18) 4-シクロヘキシル-2-メチル-5-オキサゾロン(式(XV); $R' = \text{シクロヘキシル}$ 、 $R_2 = \text{メチル}$)

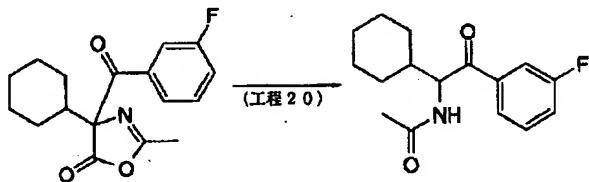
【0142】

【化40】

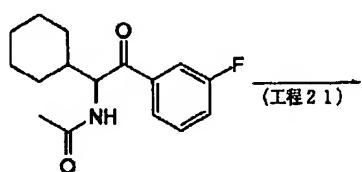


【0143】 α -アミノフェニル酢酸から公知の方法 [Collect. Czeck. Chem. Commun., 31: 4563 (1966)] に従って合成された DL-N-アセチル-2-シクロヘキシルグリシン (10.00 g) の酢酸エチル (50 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (8.39 ml) を加え、氷冷下、クロロ炭酸エチル (5.28 ml) を滴下した。氷冷下で1時間攪拌した後、酢酸エチル (150 ml) を加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。酢酸エチル溶液を減圧濃縮することにより油状物の表題化合物 (9.86 g)を得た。

【0144】工程19) 4-シクロヘキシル-4-(3-フルオロベンゾイル)-2-メチル-5-オキサゾロ



【0149】上記工程19) で得られた化合物 (527 mg) のテトラヒドロフラン (3.5 ml) 溶液に1N塩酸 (0.35 ml) を加え、室温下で1時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、水、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより固体の表題化合物 (404 mg、収率84%)を得た。n-ヘプタンから再結晶することにより、融点116~117°Cの白色結

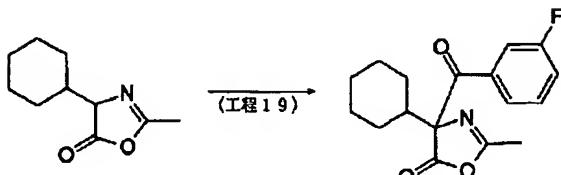


【0152】上記工程20) で得られた化合物 (200 mg) のクロロホルム (2 ml) 溶液に、氷冷攪拌下、クロロスルホン酸 (0.34 ml) を加え、更に5時間

シ (式(XVII); $R' = \text{シクロヘキシル}$ 、 $R_1' = 3\text{-フルオロフェニル}$ 、 $R_2 = \text{メチル}$ 、 $Z = \text{酸素原子}$)

【0145】

【化41】

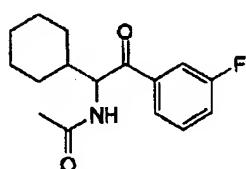


【0146】塩化マグネシウム (3.56 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液に、上記工程18) で得られた化合物 (9.86 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を加え、次いで氷冷攪拌下、トリエチルアミン (9.49 ml) を加え、15分間攪拌した。これに3-フルオロベンゾイルクロライド (4.55 ml) を滴下し、氷冷下で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより油状物の表題化合物 (11.69 g)を得た。

【0147】工程20) 2-N-アセチルアミノ-2-シクロヘキシル-3'-フルオロアセトフェノン(式(XVIII); $R' = \text{シクロヘキシル}$ 、 $R_1' = 3\text{-フルオロフェニル}$ 、 $R_2 = \text{メチル}$ 、 $Z = \text{酸素原子}$)

【0148】

【化42】

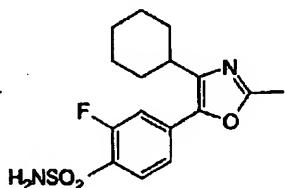


晶が得られた。

【0150】工程21) 5-(4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル)-4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール(式(I); $R = \text{シクロヘキシル}$ 、 $R_1 = 4\text{-アミノスルホニル}-3\text{-フルオロフェニル}$ 、 $R_2 = \text{メチル}$ 、 $Z = \text{酸素原子}$)

【0151】

【化43】



加熱還流した。反応液をクロロホルムで希釈し、氷水に加えた後、有機層を分離した。これを水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を

減圧留去することにより粗生成物(181mg)を得た。次いで、得られた化合物(169mg)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に、室温攪拌下、28%アンモニア水(0.1ml)を加え、30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ジクロロメタン:酢酸エチル=6:1)で分離精製することにより表題化合物(126mg、収率5%)を得た。

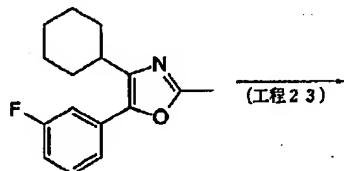
【0153】実施例2

実施例2の化合物(式(I); R=シクロヘキシル、R₁=4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル、R₂=メチル、Z=酸素原子)を別の合成法に従って合成した。

工程22) 4-シクロヘキシル-5-(3-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾール(式(XIII); R'=シクロヘキシル、R₁'=3-フルオロフェニル、R₂=メチル)

【0154】

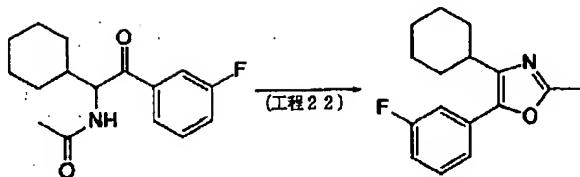
【化44】



【0158】上記工程22)で得られた化合物を上記実施例2の工程15)と同様に反応することにより、実施例2の化合物(式(I); R=シクロヘキシル、R₁=4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル、R₂=メチル、Z=酸素原子)を得た。

【0159】試験例1(シクロオキシゲナーゼに対する阻害活性試験)

酵素活性は¹⁴Cアラキドン酸のプロスタグランジンH₂(PGH₂)及びその分解物への変換率より求めた。即ち、ヘマチン(2μM)及びトリプトファン(5mM)を含む100mMトリス-塩酸緩衝液(pH8)140μlに検体(20μl)、酵素液(20μl)及び蒸留水(10μl)を加え、よく攪拌した後、24℃で5分間プレインキュベーションを行った。更に、¹⁴Cアラキドン酸溶液(10μl)を加え、24℃で反応させた後、-20℃に氷冷したエチルエーテル/メタノール/1Mクエン酸(30/4/1)溶液(40μl)を加えることにより反応を停止させた。その後、3000rpmで5分間遠心することにより得られたエーテル層を薄層プレートに載せ、エチルエーテル/メタノール/酢酸(90/2/0.1)で展開し、アラキドン酸からPGH₂及びその分解物への変換率(A)を測定した。また検体を加えない場合の変換率(B)も測定し、下記のご

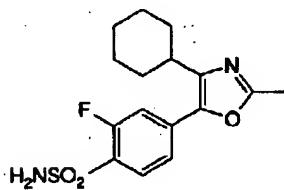


【0155】上記実施例の工程20)で得られた化合物(141mg)の無水酢酸(2ml)懸濁液に濃硫酸(30μl)を加え、100℃で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより油状物の表題化合物(135mg)を得た。

【0156】工程23) 5-(4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル)-4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール(式(I); R=シクロヘキシル、R₁=4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル、R₂=メチル、Z=酸素原子)

【0157】

【化45】



とき数式により阻害率を算出し、検体の50%阻害に必要な濃度(1C₅₀)を求めた。

【0160】

【数1】

$$\text{阻害率} = (1 - A/B) \times 100$$

【0161】シクロオキシゲナーゼ-1の酵素液としてはヒト血小板より調整した酵素を用い、シクロオキシゲナーゼ-2の酵素液としてはInvitrogen社のキットを使用してヒトシクロオキシゲナーゼ-2のcDNAを酵母に組み込み発現させた酵素を用いた。なお、ここで対照化合物1は我々が先に出願した5-(4-アミノスルホニルフェニル)-4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾールであり、対照化合物2は公知の類似化合物5-(4-アミノスルホニルフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルオキサゾールである。結果を表4に示した。対照化合物1と実施例2化合物の比較、或いは対照化合物2と実施例化合物7の比較から明らかなように、フッ素原子を導入することによりCOX-2に対する活性はそのまま維持しながら、COX-1に対する作用を著しく低減することが可能となった。

【0162】

【表4】

表4 試験例1 (シクロオキシゲナーゼに対する阻害活性)

実施例	構造式	IC ₅₀ (μM)		COX-1/COX-2
		COX-2	COX-1	
2		0.07	>100	>1,428
3		0.3	>100	>333
4		>10		
5		>10		
6		0.16	>100	>625
7		0.03	37	1,233
インドメタシン		8	0.5	0.063
対照1		0.07	45	643
対照2		0.02	5	250

【0163】試験例2 (カラゲニン誘発足浮腫に対する効果試験)

Donryu系雄性ラットの左後肢足に生理食塩水で調整した1%カラゲニン(0.05ml)を皮下注射し、足浮腫を誘発させた。足浮腫の程度はカラゲニン投与3時間後の足容積を測定することにより評価した。検体

(1、3、10、30mg/kg)は、カラゲニン投与

1時間前に経口投与しておき、その抑制程度を検討した。阻害活性は対照群に比べ検体が30%阻害するのに必要な用量(E_D₃₀)で表示した。結果を表5に示した。

【0164】

【表5】

表5 試験例2 (ラットカラゲニン誘発足浮腫に対する効果)

実施例	ラットカラゲニン誘発足浮腫 E _D ₃₀ (mg/kg p.o.)
2	5.5
インドメタシン	2.9

【0165】

【発明の効果】本発明化合物、特にR₃がメチル基又はアミノ基であり、R₅がフッ素原子であり、R₆が水素原子又はフッ素原子であり、更にR₄、R₇が水素原子であるような化合物又はその医薬上許容し得る塩は、COX-2のみを驚くほど選択的に阻害し、一方COX-1に対しては殆ど阻害活性を示さない。従って、本発明化合

物は従来品に見られない優れた解熱作用、鎮痛作用、抗炎症作用を有する一方、消化管等に対しては殆ど副作用を有しない優れた化合物であるといえる。よって、今までにない優れた抗炎症剤の開発が可能であり、また、COX-2産物が因子となる得る疾患、例えば、喘息、リウマチ等の治療剤としての実用化が大いに期待できるものである。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C	49/563		C 0 7 C	49/563
	49/792			49/792
235/74		9547-4H	235/74	
251/40		9451-4H	251/40	
311/16			311/16	
317/22			317/22	
317/24		7419-4H	317/24	
C 1 2 N	9/99		C 1 2 N	9/99